

Доцент В.П. Булавкин,  
канд. мед. наук. И.А. Новикова,  
В.М. Осадчий

## **ЭФФЕКТИВНЫЕ МЕТОДЫ ИММУНОКОРРЕКЦИИ У БОЛЬНЫХ ГНОЙНОЙ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИЕЙ**

Витебский государственный  
медицинский университет  
Республиканский научно-практический  
центр «Инфекция в хирургии»

Изучена клинико-иммунологическая эффективность сочетанного экстракорпорального применения стафилококкового анатоксина (ОСА) и гелий-неонового лазера у больных хронической гнойной инфекцией стафилококковой этиологии. Выделенные из крови лейкоциты больных обрабатывали *in vitro* ОСА с последующей реинфузией. Оставшуюся после выделения лейкоцитов эритромассу дополнительно облучали гелий-неоновым лазером. Выявлено, что такая схема иммуномодуляции дает ускоренный и стабильный лечебный эффект при 3-х кратном снижении дозировок препарата и отсутствии побочных реакций. Одновременно достоверно эффективнее, чем при стандартном применении, нормализуется субпопуляционный состав и функциональные свойства лимфоцитов и нейтрофилов периферической крови (увеличение общего количества Т-лимфоцитов, иммунорегуляторного индекса, экспрессии рецепторов нейтрофилов и активности микробицидных систем) и увеличивается титр специфических антител в сыворотке больных.

Работами ряда ученых в нашей стране и за рубежом показано, что одним из основных звеньев патогенеза гнойной хирургической инфекции является развитие нарушений в системе иммунитета [3, 7, 10]. Продемонстрирована клиническая и иммунологическая эффективность иммунокорректирующих средств в комплексном лечении таких больных [1, 2, 9, 10], и ак-

тивно продолжается поиск новых иммуномодуляторов и путей их применения. Особую актуальность приобретает разработка способов иммунокоррекции больных с хроническими гнойными заболеваниями кожи и подкожной клетчатки, что связано с определенными иммунологическими особенностями этих инфекций - высокая резистентность к антибиотикам, сформировавшийся стойкий иммунодефицит, нарушение нормальных межклеточных взаимодействий и адекватной реакции на иммуномодуляторы. В этом направлении важно не только создание новых иммунокорректирующих средств, но и оптимизация лечебно-профилактических схем их использования, в частности, путей введения в организм, обеспечивающих максимальную биодоступность иммуномодулятора для клеток-мишеней. Известно, что при традиционных путях введения иммуномодуляторов их эффективная концентрация вблизи соответствующих рецепторов плазматической мембраны клеток резко снижается ввиду быстрого ферментативного гидролиза в тканях и жидкостях организма и связывания с биологически активными веществами межклеточной жидкости. Подобных недостатков лишены методы так называемой "экстракорпоральной" иммунокоррекции, основанные на обработке клеток-мишеней *in vitro* различными иммуномодуляторами с последующим обратным введением в организм больного [6]. В ряде работ показана более высокая эффективность экстракорпорального применения медикаментозных и немедикаментозных иммуномодуляторов у больных хирургического и терапевтического профиля по сравнению с их традиционным применением [2, 4, 6, 12].

В настоящее время значительное место в терапии гнойных инфекций занимают такие достаточно эффективные методы иммуномодуляции как иммунизация очищенным стафилококковым анатоксином (ОСА) и лазерное облучение аутокрови [2, 9].

Цель настоящей работы - оценить клинико-иммунологическую эффективность сочетанного экстракорпорального применения стафилококкового анатоксина и ла-

зерного излучения в комплексном лечении больных гнойной хирургической инфекцией.

### Материалы и методы

Обследовано 30 больных хирургическими гнойно-воспалительными заболеваниями подтвержденной стафилококковой этиологии (рецидивирующий фурункулез - 12, стрептостафилодермия - 18), в возрасте от 16 до 40 лет. Мужчин - 20 человек, женщин - 10. Длительность анамнеза от 3-х до 5 лет. За это время все больные неоднократно подвергались лечению, включающему, как правило, антибиотикотерапию и пассивную иммунотерапию (антистафилококковый ( $\gamma$ -глобулин, антистафилококковая плазма), имея в то же время до 2-х рецидивов в год. В качестве контроля обследовано 20 практически здоровых лиц такого же возраста. У всех больных произведен посев содержимого очагов на микрофлору и чувствительность к антибиотикам. Высеян золотистый стафилококк высоко резистентный к большому количеству широко применяемых антибиотиков.

Комплекс лечебных мероприятий у больных включал санацию очагов инфекции и адекватную антибиотикотерапию с последующей иммунокоррекцией. В I группе больных (15 человек) проводилась терапия очищенным адсорбированным стафилококковым анатоксином (производство "Биомед", г.Пермь) по общепринятой схеме ускоренной иммунизации - 4 инъекции нарастающими дозами, начиная с 0,5 мл до 2 мл с интервалом 3 дня. У больных II группы использовали анатоксин по разработанной нами схеме. Группы больных были рандомизированы по полу, возрасту, тяжести и длительности болезни. Наблюдение за больными проводили в течение 2 лет с момента обследования и лечения.

Методика экстракорпорального применения анатоксина была следующей. 500 мл венозной крови больного в стерильных условиях разделяли на лейковзвесь и эритроцитарную массу. Последнюю разводили в 200 мл физиологического раствора и реинфузировали больному с параллельным экстракорпоральным лазерным облучением (гелий-неоновый лазер типа ЛГН-111 со

встроенным световодом, мощность излучения на конце световода 2,6 мВт/см<sup>2</sup>). Лейкоциты отмывали от плазмы, разводили в 200 мл физиологического раствора, добавляли АСО из расчета 1 мл анатоксина на 2-4.10<sup>9</sup> клеток, инкубировали в термостате при 37°C в течение 30 минут. После инкубации лейкоциты отмывали от анатоксина, разводили в 200 мл физиологического раствора и реинфузировали больному внутривенно капельно. Курс лечения состоял из 3 процедур с интервалом 2 дня. Оптимальная доза и кратность воздействия определялась в предварительных экспериментах *in vitro* в модельной системе выделенных лейкоцитов.

Клинико-иммунологические исследования проводили в динамике до начала лечения и по его завершении. Оценка клинического эффекта производилась по общепринятым параметрам, а также учитывалось количество рецидивов заболевания после окончания курса терапии. Иммунологическое обследование включало количественную оценку популяций и субпопуляций лимфоцитов рутинными методами в реакции розеткообразования [5], а также с моноклональными антителами (МКАТ) серии ICO ("Сорбент") в реакции непрямой иммунофлуоресценции. Использованы МКАТ серии ICO-86 (анти-CD4) против хелперов/индукторов, ICO-31 (анти-CD8) против супрессоров/цитотоксических клеток, ICO-90 (анти-CD3) против зрелых Т-клеток. Для характеристики популяции гранулоцитов определяли их способность к связыванию эритроцитов барана (ЭБ), экспрессию рецепторов к С3-компоненту комплемента и Fc-фрагменту IgG (НЭБ, НСЗ, НFc) в реакции розеткообразования, а также оценивали метаболическую активность в спонтанном и стимулированном вариантах теста восстановления нитротетразолия синего (НСТсп, НСТст) [11]. В сыворотке крови определяли уровень иммуноглобулинов (Ig) по Манчини, циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) методом осаждения полиэтиленгликолем. Формирование специфического иммунитета контролировали по титру антител к стафилококковому (токсину в ре-

акции нейтрализации гемолитических свойств стафилококка.

Обработку результатов производили с использованием критерия *t* Стьюдента, а также непараметрических методов вариационной статистики.

### Результаты и обсуждение.

Результаты обследования больных обеих групп до начала лечения показали наличие у них комбинированного иммунодефицита, что проявлялось снижением уровня общей популяции Т-лимфоцитов с одновременным уменьшением количества клеток, образующих "активные" розетки (Еа-РОК), величины иммунорегуляторного индекса за счет увеличения CD8+лимфоцитов, функционального резерва нейтрофилов (показатели стимулированного НСТ-теста) и экспрессии на них поверхностных рецепторов. Уровень ЦИК в 7 раз превышал таковой у здоровых лиц. Иммуноглобулиновый спектр сыворотки характеризовался некоторым увеличением Ig G при нормальных показателях IgM и IgA. Одновременно обнаружены низкие титры антистафилококковых антител.

Низкий уровень специфического иммунитета у больных указал на необходимость использования соответствующих бактериальных антигенов в качестве иммуномодулирующих средств. Это тем более обосновано, что стафилококковый анатоксин способен не только создавать специфический протективный иммунитет, но и оказывать стимулирующий эффект на показатели общей иммунологической реактивности [8, 10]. Следует также отметить, что больным обеих групп проведено предварительное тестирование *in vitro* и подтверждено наличие чувствительности к выбранным иммуномодуляторам, что описано нами в предыдущих публикациях [1, 2].

После вскрытия и санации очагов начата иммунокорригирующая терапия. Реакция на введение анатоксина, проявляющаяся признаками местного воспаления, наблюдалась у 4-х больных I группы. Во второй группе побочных явлений не отме-

чено, лечение переносилось больными хорошо.

Сравнение результатов стандартной и оригинальной схем применения анатоксина показало, что последняя позволяет достичь более выраженного клинического эффекта. Уже после первой процедуры наблюдалось снижение температурной реакции, проявлений интоксикации, уменьшение гнойной экссудации из ран и полостей, снижение перифокального воспаления, инфильтрации и ограничение распространения процесса. Максимальная выраженность эффекта наблюдалась после третьей процедуры. Одновременно выявлена и более высокая иммунологическая эффективность оригинальной схемы. Уровень антистафилококковых антител у больных I группы через 1 неделю после иммунизации (перед выпиской больного) составил в среднем  $4,1 \pm 0,7$  МЕ/мл, а у больных II группы в те же сроки выявлены антитела в титре  $9,4 \pm 0,9$  МЕ/мл. Различия статистически достоверны ( $P < 0,02$ ). У больных II группы наблюдалась и значительно более выраженная коррекция неспецифического иммунитета. Отмечено достоверное увеличение количества клеток, несущих пан-Т-клеточный маркер (CD3+) в среднем на  $20,4 \pm 3,2\%$ . Уровень спонтанного розеткообразования Т-лимфоцитов (активных и общих), который можно оценивать как суммарную функцию различных пулов Т-клеток человека, также увеличивался. Практически до нормы снизилось количество CD8+ лимфоцитов, а соотношение CD4+/CD8+ приблизилось к значению в контрольной группе. Повысилось количество Fc и C3-несущих субпопуляций нейтрофилов, которые, как известно, принимают участие в иммунном фагоцитозе, и нормализовалась их метаболическая активность: снизились показатели НСТсп и одновременно усилилось восстановление нитросинего тетразолия в стимулированном варианте теста. Динамика некоторых изученных нами иммунологических показателей при различных схемах иммуномодуляции представлена в таблицах 1, 2 и 3. Как видно из таблиц, применение оригинальной схемы позволило достичь нормализации неспецифиче-

**Таблица 1.** Динамика иммунологических показателей у больных хронической гнойной инфекцией при различных способах иммунокоррекции.

Иммунологический показатель	Контрольная группа (доноры) n=20 (M ± m)	Больные, I группа, n = 15		Больные, II группа, n = 15	
		До лечения (M ± m)	После лечения (M ± m)	До лечения (M ± m)	После лечения (M ± m)
Лимфоциты:					
Е - POK, %	57,1 ± 2,6	45,7 ± 1,3*	48,4 ± 1,5	46,1 ± 2,1*	56,7 ± 2,0**
Еа - POK, %	28,2 ± 2,4	18,6 ± 2,1*	26,3 ± 2,1**	17,2 ± 1,9*	26,5 ± 2,6**
CD 3 <sup>+</sup> , %	62,0 ± 1,7	50,1 ± 1,9*	55,1 ± 3,5	50,2 ± 1,5*	59,4 ± 2,7**
CD 4 <sup>+</sup> , %	34,9 ± 2,4	32,8 ± 1,7	35,3 ± 1,3	35,1 ± 2,7	34,3 ± 2,4
CD 8 <sup>+</sup> , %	24,7 ± 2,1	35,9 ± 1,8*	31,8 ± 1,7	38,4 ± 1,6*	27,8 ± 1,7**
CD 4 <sup>+</sup> / CD 8 <sup>+</sup>	1,49 ± 0,05	0,99 ± 0,04*	1,13 ± 0,06**	0,87 ± 0,04*	1,32 ± 0,06**
CD 22 <sup>+</sup> , %	12,1 ± 2,2	12,7 ± 2,6	13,3 ± 2,1	14,2 ± 1,7	12,8 ± 3,6
Нейтрофилы:					
ЭБ <sup>+</sup> , %	30,1 ± 1,3	32,4 ± 0,9	35,1 ± 2,8	28,8 ± 1,6	28,9 ± 1,7
СЗ <sup>+</sup> , %	44,8 ± 1,6	27,8 ± 2,3*	35,4 ± 1,6**	28,3 ± 2,6*	38,6 ± 2,5**
Fcγ <sup>+</sup> , %	37,2 ± 2,7	23,5 ± 1,7*	25,3 ± 3,2	26,1 ± 2,2*	38,6 ± 2,4**
НСТ спонтанный, %	11,8 ± 0,4	15,9 ± 1,5*	15,2 ± 1,9	16,8 ± 0,9*	10,4 ± 1,1**
НСТ стимулирован- ный	61,3 ± 6,7	42,6 ± 2,8*	44,0 ± 2,2	41,8 ± 3,1*	58,2 ± 1,6**
Титр антистафилоли- зинов, ME / мл	-	1,1 ± 0,2	4,1 ± 0,7**	1,2 ± 0,6	9,4 ± 0,9**

Примечание: \* - различия достоверны по сравнению с группой здоровых доноров (P < 0,05)

\*\* - различия достоверны по сравнению со значениями до лечения.

**Таблица 2.** Динамика иммунологических показателей у больных хронической гнойной инфекцией при различных схемах применения стафилококкового анатоксина

Иммунологический показатель	Контрольная группа (доноры) n=20 (M ± m)	Больные, I группа, n = 10		Больные, II группа, n = 10		Больные, III группа, n = 10	
		До лечения (M ± m)	После лечения (M ± m)	До лечения (M ± m)	После лечения (M ± m)	До лечения (M ± m)	После лечения (M ± m)
Лимфоциты:							
Е - РОК, %	57,1 ± 2,6	46,8 ± 1,4*	48,1 ± 1,6	45,7 ± 2,2*	55,7 ± 2,1**	44,3 ± 1,9*	59,2 ± 22,5**
Еа - РОК, %	28,2 ± 2,4	17,5 ± 2,1*	26,3 ± 2,2**	18,2 ± 1,9*	26,5 ± 2,8**	20,2 ± 2,1*	28,2 ± 1,8**
CD 3 <sup>+</sup> , %	62,0 ± 1,7	49,1 ± 2,1*	54,4 ± 3,2	50,2 ± 1,4*	59,5 ± 2,9**	47,4 ± 2,4*	58,5 ± 2,2**
CD 4 <sup>+</sup> , %	34,9 ± 2,4	32,1 ± 1,8	35,2 ± 1,2	34,1 ± 2,6	34,2 ± 2,7	30,8 ± 3,1	33,7 ± 2,7
CD 8 <sup>+</sup> , %	24,7 ± 2,1	36,4 ± 1,8*	32,1 ± 1,6	38,1 ± 1,5*	27,8 ± 1,7 **	34,5 ± 1,6*	25,3 ± 1,8**
CD 4 <sup>+</sup> / CD 8 <sup>+</sup>	1,49 ± 0,05	0,98 ± 0,03*	1,19 ± 0,06 **	0,87 ± 0,04 *	1,32 ± 0,06 **	0,94 ± 0,07*	1,38 ± 0,04**
CD 22 <sup>+</sup> , %	12,1 ± 2,2	13,7 ± 2,8	13,9 ± 2,4	14,2 ± 1,9	12,8 ± 3,6	11,2 ± 2,0	13,4 ± 1,6
Нейтрофилы:							
ЭБ <sup>+</sup> , %	30,1 ± 1,3	33,4 ± 2,0	35,1 ± 2,8	28,6 ± 1,9	28,9 ± 1,7	32,5 ± 2,2	28,9 ± 2,8
СЗ <sup>+</sup> , %	44,8 ± 1,6	26,8 ± 2,5*	34,3 ± 1,9 **	28,3 ± 2,6 *	38,6 ± 2,5**	31,8 ± 1,7*	41,6 ± 2,2**
Fcγ <sup>+</sup> , %	37,2 ± 2,7	24,8 ± 1,9*	25,1 ± 3,2	26,1 ± 2,2*	30,6 ± 2,4	23,5 ± 1,4*	35,7 ± 1,6**
НСТ спонтанный, %	11,8 ± 0,4	16,4 ± 1,6*	15,2 ± 1,9	17,2 ± 0,9*	14,8 ± 2,1	15,9 ± 0,7*	10,1 ± 0,4**
НСТ стимулированный	61,3 ± 6,7	43,9 ± 2,9*	44,0 ± 2,2	41,8 ± 3,1*	58,2 ± 1,6**	42,4 ± 2,3*	60,4 ± 2,5**
Титр антистафилолизин ов, ME / мл	-	1,2 ± 0,3	4,2 ± 0,7 **	1,1 ± 0,2	8,4 ± 0,9**	0,9 ± 0,3	9,1 ± 1,1**

Примечание: \* - различия достоверны по сравнению с группой здоровых доноров (P < 0,05)

\*\* - различия достоверны по сравнению со значениями до лечения.

**Таблица 3.** Динамика основных показателей артрограмм у больных ревматоидным артритом при различных способах применения глюкокортикоидов

Наименование показателя	Т радиационное применение, n= 30		Экстракорпоральная иммунокоррекция, n= 14		P <sub>1-2</sub>
	абс. М ± m	% изменения	абс. М ± m	% изменения	
Боль при движении, баллы	$\frac{2,0 \pm 0,04}{0,8 \pm 0,03^*}$	59,4 ± 3,5	$\frac{3,2 \pm 0,03}{0,6 \pm 0,01^*}$	81,2 ± 4,0	< 0,001
Скованность, мин.	$\frac{140 \pm 14}{82 \pm 17^*}$	41,3 ± 3,2	$\frac{130 \pm 12}{34 \pm 6^*}$	74,3 ± 5,5	< 0,001
Число воспаленных суставов	$\frac{7,8 \pm 0,6}{3,3 \pm 0,4^*}$	58,4 ± 4,8	$\frac{7,2 \pm 0,3}{0,4 \pm 0,06^*}$	94,4 ± 5,1	< 0,001
Индекс Ritchie, у.е.	$\frac{16,7 \pm 1,2}{6,8 \pm 0,8^{**}}$	59,7 ± 3,4	$\frac{16,1 \pm 0,7}{5,2 \pm 0,4^*}$	68,6 ± 2,1	< 0,02

**Примечание:** в числителе отражены значения показателей до лечения, в знаменателе после лечения. \* - отмечены показатели, достоверно изменившиеся после лечения. P<sub>1-2</sub> - уровень значимости при сравнении степени изменения показателей в динамике лечения в контрольной и опытной группах.

ской иммунологической реактивности у больных по 9 параметрам, а использование стандартной схемы лишь по 3-м, то есть стандартная иммунизация не устраняет явления вторичного иммунодефицита. В целом иммунологический результат при экстракорпоральном применении анатоксина в сочетании с лазерным облучением можно оценить как снятие депрессии иммунитета с хорошим иммунореабилитационным эффектом. Проведенный нами анализ отдаленных результатов лечения (срок наблюдения 2 года) показал наличие рецидивов заболевания у 10 больных I группы через 6-8 месяцев после лечения, у 3-х - через 10, и у 2-х отсутствие рецидивов в течение года. У всех больных второй группы в указанный срок наблюдения рецидивы отсутствовали.

Следует отметить, что приведенные выше данные касаются лечебной эффективности сочетанного применения ОСА и лазерного излучения в общем комплексе лечебных мероприятий у данной категории больных. Однако под нашим наблюдением находились 2 больных с диагнозом абсцедирующие вульгарные угри лица, резистентные к антибиотикам, которые получили лечение только анатоксином экстракорпорально по предлагаемой схеме. При отсутствии побочных реакций у этих

больных достигнуто полное купирование острого воспалительного процесса с хорошим косметическим эффектом и отсутствие рецидивов в срок наблюдения 2 года. Полученные исследования подтверждают наличие собственного выраженного иммунокорректирующего эффекта испытываемого способа.

Проведенные испытания показали, что применение ОСА экстракорпорально в сочетании с лазерным облучением обладает рядом преимуществ по сравнению с традиционным введением: позволяет получить максимально быстрый, более выраженный и стабильный клинко-иммунологический результат при значительно меньшей дозе антигенной нагрузки на организм, не дает побочных реакций, позволяет добиться как стимуляции специфического иммунитета, так и нормализации показателей неспецифической иммунологической реактивности, и, как следствие, полноценной иммунореабилитации больных. Подбор больных следует вести по клиническим и иммунологическим критериям. Клиническими критериями для применения ОСА являются часто рецидивирующие гнойно-воспалительные заболевания стафилококковой этиологии (фурункулез, стрептостафилодермия, хронический остеомиелит). Иммунологические

критерии - нарастающие симптомы иммунологической недостаточности - снижение количества Т-активных и Т-общих лимфоцитов, дисиммуноглобулинемия, низкий титр антистафилококковых антител, снижение функционального резерва нейтрофилов и экспрессии функционально значимых рецепторов. Особую актуальность может иметь данный способ для лечения тяжелых больных с выраженными иммунодефицитными состояниями, так как позволяет исключить побочные действия препаратов и значительно уменьшить противопоказания для их назначения. На наш взгляд целесообразно проводить экстракорпоральную иммунофармакотерапию всем больным гнойно-воспалительными заболеваниями, имеющим показания для иммунокоррекции и направляемым на экстракорпоральную гемокоррекцию.

Проведенные испытания показали, что экстракорпоральное применение стафилококкового анатоксина у больных хронической гнойной инфекцией в сочетании с низко-интенсивным лазерным облучением красного диапазона позволяет достичь ускоренного и стабильного клинико-иммунологического результата при 3-х кратном снижении дозировок препарата и отсутствии побочных эффектов. Предлагаемый метод может быть рекомендован для лечения данной категории больных как высокоэффективный и безопасный. Полученные результаты служат основанием для разработки новых лечебно-профилактических методов, интегрирующих возможности лекарственной и безлекарственной иммуномодуляции.

### *ЛИТЕРАТУРА:*

1. Булавкин В.П., Новикова И.А. Методы подбора иммунокорригирующих средств у больных хроническим остеомиелитом // Советская медицина. - 1991. - N 11. - С. 75-77.
2. Булавкин В.П., Новикова И.А., Сачек М.Г. Иммунологический контроль эффективности лазеротерапии у больных гнойно-воспалительными заболеваниями // Всероссийский симпозиум "Лазерная и магнитная терапия в экспериментальных и клинических исследованиях": Тезисы. - Обнинск. - 1993. - С.138-140.
3. Гостищев В.К., Пауков В.С., Шкроб Л.О. и др. Состояние факторов иммунной защиты и их коррекция у больных хроническими воспалительными заболеваниями нижних конечностей // Хирургия. - 1996. - N 5. - С.43-47.
4. Лесков В.П., Гушин И.С. Экстракорпоральная иммунофармакотерапия // Пульмонология. - 1993. - № 3. - С. 17-19.
5. Новиков Д.К., Новикова В.И. Клеточные методы иммунодиагностики. - Минск: Беларусь, 1979.
6. Новикова И.А., Булавкин В.П. Подходы к экстракорпоральной терапии больных гнойной хирургической инфекцией // Белорусский международный конгресс хирургов, 1-й: Тезисы. - Витебск, 1996. - С.272-274.
7. Сачек М.Г., Косинец А.Н., Адаменко Г.П. Иммунологические аспекты хирургической инфекции. - Витебск, 1994.
8. Семенова И.Б., Деева А.В., Пронин А.В. Влияние иммуномодулирующих доз анатоксина стафилококкового очищенного на спонтанную и митогениндуцированную пролиферацию спленоцитов мышей // Журн. микробиол. - 1997. - № 2. С.57-60.
9. Семенова И.Б. Принципы коррекции вторичных иммунодефицитов двумя различными по своей природе иммуномодуляторами - анатоксином стафилококковым очищенным и ликолипидом // Журн.микробиол. - 1998. - № 1. - С.100-104.
10. Стручков В. И., Недвецкая Л.М., Прозоровская К.Н. Иммунология в профилактике и лечении гнойных хирургических заболеваний. - М., 1978.
11. Baechner R. G., Nathan D. J. Leucocyte oxidase defective activity in chronic granulomatous disease // Science. - 1967. - Vol. 155. - p. 835-837.
12. Novikova I.A., Bulavkin V.P., Ermolova L.A. et al. The efficiency of extracorporeal treatment by immunodepressants in rheumatoid polyarthritis // International Symposium on Clinical Immunology, 4-th. - Amsterdam, 1997. - P.128.